

УДК 612.41:612.111.2:[612.119+612.13]

**О.В. Морозова**Запорізький державний медичний  
університет**СЕЛЕЗЕНКА, КАК ОРГАН  
ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЙ ВЗАИМОСВЯЗЬ  
СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ И  
КРОВЕТВОРЕНИЯ****Ключевые слова:** эритропоэз,  
спленомегалия, гиперспленизм,  
ингибитор кроветворения.**Резюме.** На крысах линии Вистар изучали участие селезенки в регуляции эритропоэза путем моделирования спленомегалии путем перевязки вен селезенки либо переливанием взвеси отмытых эритроцитов, что приводило к выраженной увеличению размеров селезенки, депонировавшей часть эритроцитов. Показано, что в обоих случаях происходит угнетение эритропоэза за счет появления в плазме крови активного ингибитора: введение такой плазмы приводит к снижению активности кроветворения интактных крыс-реципиентов. Предполагается, что данный ингибитор угнетает кроветворение путем снижения образования эритропоэтина почками. Вероятно, что этот ингибирующий эффект обусловлен серотонином, концентрация которого в плазме крови повышалась.**Введение**

В клинической практике уже давно и прочно закрепился термин гиперспленизм, под которым понимается увеличение селезенки (спленомегалия), как следствие затруднения оттока крови из селезенки, сопровождающееся развитием панцитопении. Наиболее часто такая вторичная спленомегалия развивается в результате затруднения оттока крови при циррозе печени (у 30 - 50% больных) [12]. При этом явление гиперспленизма, проявляющееся в том числе в панцитопении, наблюдается у более половины таких больных [11,18]. После удаления увеличенной селезенки, как правило, постепенно, но достаточно быстро, происходит улучшение показателей крови [11]. Поэтому одним из путей ликвидации ярко выраженного гиперспленизма уже многие десятилетия продолжает оставаться спленэктомия с различными ее модификациями и созданием анастомозов для оттока крови из селезенки, что представляет интерес в основном для хирургов [1,9,11,14]. Судя по современным публикациям, этот вопрос, также как и механизм развития панцитопении при спленомегалии, всё еще нуждается в уточнении. Как правило, акцент делается лишь на кровопотерях из расширенных вен и усиленном разрушении форменных элементов крови в застойной селезенке [13,15,16].

Наиболее принятым способом экспериментального изучения причастности селезенки к регуляции гемопоэза является ее удаление [2], которое не позволяет исчерпывающе ответить на этот вопрос, так как при этом одновременно исключается большая часть лимфоидной ткани организма, а также участие её в продукции

многих цитокинов (интерлейкинов), обеспечивающих регуляцию развития кроветворных элементов костного мозга, иммунные механизмы [3,8,12]. Кроме того, после удаления селезенки исчезает один из важнейших органов разрушения эритроцитов и рециркуляции железа [4].

Как хорошо известно, нередко о функциональном назначении того или иного органа судят по его патологии. Поэтому вторым, на наш взгляд более действенным направлением экспериментального решения вопроса о роли селезенки в регуляции кроветворения, является нередко применяемый в экспериментальных исследованиях метод изменения активности органа. Мы прибегали к созданию спленомегалии путем перевязки ее вен, что приводит к затруднению оттока (экспериментальный аналог спленомегалии больных при циррозе печени), либо, воспроизведению эритроцитоза путем введения эритроцитарной массы, при которой селезенка резко увеличивается (более чем в два раза) за счет переполнения эритроцитами.

**Цель исследования**

Экспериментально установить роль селезенки в обеспечении взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения.

**Материал и методы**

Эксперименты проводили на 56 крысах линии Вистар массой 200-250 г, полученных из питомника ИФТ АМН Украины. Задействовано несколько месяцев экспериментов. Животным 1-й группы под тиопенталовым наркозом производили спленэктомию, 2-й - создавали сплено-

мегалию перевязкой вен се-лезенки. 3-й - воспроизвели спленомегалию без нарушения оттока крови из селезенки и поражения печени путем внутрибрюшинной инфузии 80% взвеси отмытых физиологическим раствором эритроцитов (3,5 мл/100 г массы живот-ного). Части животных этой группы, за неделю до трансфузии эритроцитов, для лишения возможности депонировать излишки эритроцитов селезенку плотно обшивали капроном.

Кровь для исследования забирали из хвостовой вены. Содержание эритроцитов, уровня гемоглобина определяли стандартными унифицированными методиками. Концентрацию ретикулоцитов крови определяли в мазках крови, окрашенных бриллиант-крезил блау, на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом в абсолютные величины. Концентрацию серотонина определяли с помощью оригинальной флюориметрической методики [18]. Статистическую обработку результатов производили с применением статистического пакета лицензионной программы "STATISTICA for Windows 6.0".

#### Обсуждение результатов исследования

Перевязка вен селезенки, так же как и депонирование в ней части переливаемых эритроцитов, о чем свидетельствовало двукратное увеличение ее массы (с 1,0-1,2 г до 2,0-2,5 г), приводили к ослаблению эритропоэза (табл. 1).

Это подтверждалось значительное уменьшение концентрации ретикулоцитов с постепенным снижением содержания эритроцитов.

По-видимому, в плазме крови животных пос-

ле перевязки вен селезенки и воспроизведения эритроцитоза появляется активный фактор, приводящий к угнетению эритропоэза. Об этом можно заключить на основании того, что введение сыворотки крови этих животных приводило к ингибции кроветворения реципиентов, о чем свидетельствовало снижение концентрации ретикулоцитов (табл. 2). В отличие от этого воспроизведение эритроцитоза на фоне лишения селезенки возможности депонировать излишки эритроцитов, несмотря на снижение активности эритропоэза, не приводило к появлению в крови таких животных активного ингибитора эритропоэза: после введения их сыворотки активность эритропоэза реципиентов не изменялась (концентрация ретикулоцитов оставалась на уровне контрольных животных).

Остаются нерешенными вопросы о механизме действия указанного ингибитора и о том, участвует ли селезенка в физиологических условиях в регуляции кроветворения, или это происходит лишь при патологическом её увеличении, то есть - имеется ли функция "спленизма"? Для ответа на эти вопросы мы воспользовались достаточно распространенной в экспериментальной гематологии моделью - воспроизведением посттрансфузионного эритроцитоза, возникающего при переливании взвеси эритроцитов. Как видно из представленных результатов, активный ингибитор появляется лишь при спленомегалии.

Мы полагаем, что данный ингибитор проявляет свой эффект благодаря угнетению обра-

Таблица 1

#### Динамика показателей крови после перевязки вен селезенки и переливания крови (M±m, n=10)

Показатели	Контроль	Дни после манипуляции			
		1	3	5	7
После перевязки вен селезенки					
Эритроциты, x10 <sup>9</sup> /л	6,95±2,2	6,3±5,3	6,01±4,2	5,95±2,3*	5,64±1,2*
Ретикулоциты, тыс/мм <sup>3</sup>	220,2±4,4	205,0±12,5	112,1±10,6*	98,4±8,6*	56,2±3,4*
После трансфузии эритроцитов и лишения возможности депонировать кровь					
Эритроциты, x10 <sup>9</sup> /л	6,3±0,6	10,01±0,6*	9,5±0,5*	9,3±0,7*	9,1±0,6*
Ретикулоциты, тыс/мм <sup>3</sup>	355,2±30,8	275,1±18,3	133,5±15,6*	31,7±11,3*	38,2±5,8*
После трансфузии эритроцитов					
Эритроциты, x10 <sup>9</sup> /л	6,8±0,2	9,3±0,3*	9,6±0,2*	9,5±0,2*	8,7±0,3*
Ретикулоциты, тыс/мм <sup>3</sup>	415,2±40,9	378,1±28,3	154,6±18,6*	51,1±15,3*	20,2±6,7*

Примечание: (\*) - достоверные отличия параметров ( $p_{St} < 0,05$ ) по отношению к контролю.

Таблица 2

## Концентрация ретикулоцитов в крови крыс-реципиентов /‰/ (M±m, n=10)

Животные – доноры сыворотки крови	Контроль	Через 72 часа после введения сыворотки крови
После перевязки вен селезенки	42, 4 ± 2,9	29,0 ± 1,44*
После воспроизведения эритроцитоза	44, 6 ± 1,9	12,6 ± 1,56*
Воспроизведение эритроцитоза после лишения возможности депонировать излишки крови	52,9 ± 2,8	49,6 ± 1,5

Примечание: (\*) - достоверные отличия параметров ( $p_{st} < 0,05$ ) по отношению к контролю

зования эритропоэтина в почках, а не путем прямого блокирования костного мозга. Это мнение основано не только на ниже приведенных результатах, но и на том, что ранее, до разработки современного метода определения уровня эритропоэтина в крови, тестирование эритропоэтина производилось именно на полицитемичных животных: костный мозг таких животных весьма чувствителен к введению даже небольших концентраций эритропоэтина, содержащегося в сыворотке крови [5].

Нами показано, что концентрация серотонина в сыворотке крови возрастала и у животных с полицитемией, но гиперсеротонинемии не было

после удаления селезенки или лишения ее возможности депонировать излишки введенных эритроцитов (табл. 3).

Таким образом, на основании комплекса приведенных результатов мы полагаем, что селезенка через свою депонирующую эритроциты функцию является промежуточным органом взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения. При увеличении в ней количества депонируемой крови (эритроцитов) она угнетает синтез эритропоэтина в почках, снижая тем самым образование новых эритроцитов. По нашему мнению этот механизм и может быть назван "спле-

Таблица 3

## Концентрация серотонина (нмоль/л) в сыворотке крови крыс различных групп

Группа животных	Концентрация серотонина
Контрольная	37,25±0,16
С эритроцитозом	40,44±1,12 <sup>1</sup>
После спленэктомии	33,81±0,38 <sup>1,2</sup>
Спленэктомированные с эритроцитозом	35,27±0,30 <sup>2</sup>
Эритроцитоз при лишении селезенки депонирующей функции	35,37±0,42 <sup>2</sup>

Примечание: (1) – достоверные отличия параметров ( $p_{st} < 0,05$ ) по отношению к контролю; (2) – по отношению к показателям крыс с эритроцитозом

низмом", который в случае механического затруднения оттока крови из нее и приводит к гиперспленизму.

## Выводы

Селезенка, выполняя депонирующую функцию, обеспечивает взаимосвязь системы кровообращения и кроветворения. Участвуя в депонировании излишка эритроцитов в системе кровообращения, селезенка блокирует образование эритропоэтина, тем самым снижая новообразование эритроцитов. Указанный механизм и может быть назван "спленизмом". А чрезмерное повышение данной функции приводит к патологии - гиперспленизму. Фактором, угнетающим эритропоэз, по-видимому, является серотонин, высокая концентрация в крови которого обнаружена при переполнении селезенки эритроцитами.

Эритроцитоз у крыс, селезенка которых лишена возможности депонировать излишки крови, не сопровождается появлением ингибитора эритропоэтина.

## Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены исследования в наменном направлении.

**Литература.** 1. Видмане-Озола И. Лапароскопическая спленэктомия у пациента с гиперспленизмом, вызванным циррозом печени. / И. Видмане-Озола, В. Бока, Е. Чункис, С. Лейнитс [и др.] // Хирургия. - 2012. - №6. - С. 13-18. 2. Дымшиц Р.А. О гуморальной функции селезенки / Р. А. Дымшиц, Ю. П. Балдин, В. С. Зудин// Пробл. гематол. и переливания крови. - 1963. - №7. - С. 39-43. 3. Молдавская А.А. Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе /А.А.Молдавская // Успехи совр. естествознания. - 2009. - №2. - С. 15-18. 4. Павлов А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо /А. Д. Павлов, Е. Ф. Моршакова, А. Г. Румянцев// - 2011. Москва, "ГЭОТАР-

Медиа". - С. 300. 5. Филимонов В.И. Эритропоэз и остеогенез. Механизм угнетения эритропоэза при репаративном процессе в костной ткани / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова // Физиологический журнал. - 1991. - Т.37, №2. - С. 19-24. 6. Филимонов В.И. Роль селезенки во взаимодействии систем кровообращения и кроветворения / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, С.В. Цапенко // Сб. Всес. конф. Физиология висцеральных систем. Санкт-Петербург. 1992. - С. 116-120. 7. Филимонов В.И. Патогенетическая роль серотонина в развитии анемий / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, И.Е. Сухомлинова // Запорожский медицинский журнал. - 2008. - №5. - С. 70-73. 8. Шапкин Ю. Г. Селезенка и иммунный статус организма / Ю. Г. Шапкин, В. В. Масляков // Вестник хирургии. - 2009. - №2. - С. 52-56. 9. Alzen G. Partial splenic embolization as an alternative to splenectomy in hypersplenism-single center experience in 16 years. / G.Alien, J.Basedow, M.Luedemann [et al.] // Klin. Padiatr. -2010. -Vol. 222, №6. - P. 368-373. 10. Amin M.A. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients. / M.A.Amin, M.M.el-Gendy, I.E.Dawoud [et al.] // World J. Surg. - 2009. - Vol. 33, №8. - P. 1702-1710. 11. Bancu S. Spleno-renal distal and proximal shunts for hypersplenism due to hepatic cirrhosis. /Bancu S., Borz C., Popescu G. [et al.] // Chirurgia (Bacur). - 2007. Vol. 102(6). - P. 665-668. 12. Cesta M. F. Normal structure, function and histology of the spleen / M. F. Cesta // Toxicol Pathol. - 2006. - Vol. 34 (5). - P. 455-465. 13. Etiologic profile of hypersplenism at the University Hospital of Brazzaville / A.Elira Dokekias, G.A.Boukoumou, F.Malanda [et al.] // Tunis Med. - 2008. - Vol. 86(5). - P. 441-446. 14. Kouadio K. Splenectomy for Splenomegaly in Ivory Coast. Indications and Short Term Results. / K.Kouadio, J.Kouassi, S. Ehua [et al.] // Mali Med. - 2006. - Vol. 21(2). - P. 23-26. 15. Madhavan M. Hematological changes following early ligation of splenic artery during splenectomy in shunt surgery for portal hypertension / M.Madhavan, V.Vimalraj, E.Selvakumar [et al.] // Trop. Gastroenterol. - 2012. - Vol. 33(1). - P. 51-54. 16. Splenomegaly, hypersplenism and peripheric blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease / J.P.Olivera, C.Valbuena, A.Baldaia Modaira, E.Fonseca // Virchows Arch. - 2008. - Vol. 453(3). - P. 291-300. 17. Stepanova N.V. To the mechanism of serotonin inhibiting on erythropoietin biosynthesis / N.V.Stepanova, V.I.Filimonov // Eur. J. Physiol. - 1995. - V.430, №4. - P. 175. 18. Декларацийний патент на корисну модель 6147, Україна, G01№33/48. Спосіб визначення серотоніну та мелатоніну в одній пробі біологічного матеріалу / Колесник Ю.М., Белнічев І.Ф., Гачева О.В., Сухомлінова І.С. (Україна). Заявлено 11.10.2004, опубліковано 15.04.2005; Бюл. №4.

### СЕЛЕЗІНКА, ЯК ОРГАН ЩО ЗДІЙСНЮЄ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИСТЕМ КРОВООБІГУ І КРОВОТВОРЕННЯ

*О.В. Морозова*

**Резюме.** На щурах лінії Вістар вивчали участь селезінки в регуляції еритропоезу. моделюванням спленомегалії шляхом перев'язки вен селезінки або переливанням суспензії відмитих еритроцитів, що призводило до вираженого збільшення розмірів селезінки, яка депонувала частину еритроцитів. Показано, що в обох випадках відбувається пригнічення еритропоезу за рахунок появи в плазмі крові активного інгібітора: введення такої плазми призводить до зниження активності кровотворення інтактних шурів-реципієнтів. Передбачається, що даний інгібітор пригнічує кровотворення шляхом зниження утворення еритропоетину нирками. Ймовірно, цей інгібуючий ефект обумовлений серотоніном, концентрація якого в плазмі крові підвищувалася.

**Ключові слова:** еритропоез, спленомегалія, гіперспленізм, інгібітор кровотворення.

### SPLEEN AS AN ORGAN FOLLOWING THE RELATIONSHIP OF CIRCULATION AND HEMATOPOIESIS

*O.V. Morosova*

In clinical practice has long been firmly entrenched hypersplenism term, which is defined as enlargement of the spleen (splenomegaly), as a consequence of difficulties outflow of blood from the spleen, accompanied by the development of pancytopenia. Most often, and "clean" such - secondary splenomegaly develops as a result of difficulties of blood flow in cirrhosis of the liver (in 30 - 50% of patients) (12). In this case, the phenomenon of hypersplenism, which manifests itself in pancytopenia, observed in more than half of these patients (11, 18, 19, 20). However, the mechanism of anemia needs to be clarified, as indicated by a high blood cell destruction in the spleen or stagnant blood loss from the veins. (14, 16, 18).

Previously Center (5) it was found that most of the studied 25 patients with secondary splenomegaly (cirrhosis and splenic vein thrombophlebitis) in serum was detected potent inhibitor of blood. Splenectomy led to the disappearance of the inhibitor and the activation of erythropoiesis.

**Materials and methods.** The experiments were performed on Wistar rats, weighing 200-250 g involves several models of experiments. Splenomegaly created, either by ligation of splenic vein and intraperitoneal infusion of 80% saline suspension of washed red blood cells (3.5 ml/100 g body weight). Part of this group of animals, a week before transfusion of red blood cells, deprived of the opportunity to deposit the excess of red blood cells, spleen tightly trimmed capron. In the dynamics of the studied red blood cells, hemoglobin concentration of reticulocytes. We determined the concentration of serotonin in blood and kidney.

**Results and Discussion.** Ligation of the splenic vein and deposit it in the part of the transfused red blood cells, as evidenced by the almost doubling of its mass (from 1.0-1.2 g to 2.0-2.5 g), led to a weakening of erythropoiesis. On the inhibition of erythropoiesis evidenced by the sharp decrease in the concentration of young red cells - reticulocytes and the gradual reduction of erythrocytes. The same effect results in a large number of red blood cell transfusion.

In the plasma of these animals there is an active factor, which leads to inhibition of erythropoiesis. This can be concluded on the basis of the fact that the introduction of the blood serum of these animals resulted in inhibition of blood recipients: as evidenced by the reduction in the concentration of reticulocytes. In contrast, the playback erythrocytosis against deprivation spleen possibility to deposit the excess of red blood cells, in spite of the decrease in the activity of erythropoiesis, did not lead to the appearance in the blood of these animals active inhibitor of erythropoiesis: after the introduction of serum erythropoietic activity of the recipient did not change (the concentration of reticulocyte count remained at the level of the control animals. Poliglobuliya itself leads to a reduced formation stimulator of erythropoiesis - erythropoietin.

Thus, we have found that increasing the spleen (splenomegaly), after ligation both its veins, and when depositing excess erythrocytes in erythrocytosis, leads to anemia due to the formation of the active inhibitor. We believe that the active inhibitor exerts its effect through inhibition of the formation of erythropoietin in the kidney rather than by direct blocking of the bone marrow. Such inhibitor is serotonin, as his blood level increased splenomegaly. In patients with serotonin, apparently, is the destruction of platelets. Increased serotonin found in those parts of the kidneys, which are structures that synthesize erythropoietin. Removal of the spleen leads to a significant reduction in both blood serotonin levels and the kidneys.

**Conclusions:** Spleen, performing the function of depositary, provides the connection of the circulatory system and blood formation. Taking part in deposition of excess red blood cells in the circulatory system, spleen blocks the formation of erythropoietin, thereby reducing the formation of red blood cells. This

mechanism function of the spleen could be called "splenizmom". And the excessive increase of this function leads to pathology - hypersplenism. Erythropoiesis depressing factor, appears to be the serotonin concentration in the blood is detected in the stagnation of blood in the spleen. Polycythemia rat spleen are deprived of the possibility to deposit the excess blood, does not

lead to the appearance of an inhibitor of erythropoietin.

**Zaporozhye State Medical University**

*Clin. and experim. pathol.* - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.130-134.

Надійшла до редакції 20.05.2015

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.В.Морозова, 2015

